

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl⁷

A61K 9/127

A61K 47/32 A61K 31/337

[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01103435.1

[43] 公开日 2001 年 8 月 15 日

[11] 公开号 CN 1307866A

[22] 申请日 2001.2.8 [21] 申请号 01103435.1
[30] 优先权
[32] 2000.2.9 [33] JP [31] 32156/2000
[71] 申请人 那野伽利阿株式会社
地址 日本千叶县
[72] 发明人 横山昌幸 本泽荣一 小川泰亮

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 吴大建 周慧敏

权利要求书 3 页 说明书 10 页 附图页数 0 页

[54] 发明名称 其中注入药物的聚合胶束的生产方法及
聚合胶束组合物

[57] 摘要

提供了一种生产聚合胶束的方法以及包含这种聚合胶束的组合物,该聚合胶束是稳定的,并且具有高的药物含量。公开的聚合胶束的生产方法包括以下步骤:将药物和特定的共聚物溶解于水不混溶性有机溶剂中,制成溶液;制成的溶液与水混合形成 O/W 型乳液,然后从该溶液中缓慢挥发有机溶剂。还公开了可通过上述制备方法获得的 其中注入水难溶性药物的聚合胶束组合物。

ISSN 1008-4274

权 利 要 求 书

1. 其中注入水难溶性药物的聚合胶束的制备方法, 包括以下步骤:

5 (A) 把水难溶性药物和具有亲水链段和疏水链段的嵌段共聚物溶解于水不混溶性有机溶剂中, 以制备有机溶液。

(B) 将所得的有机溶液与水介质混合, 形成水包油(O/W)型乳液,

(C) 从所得的乳液中蒸发并除去上述有机溶剂, 形成其中注入了上述药物的聚合胶束溶液, 以及

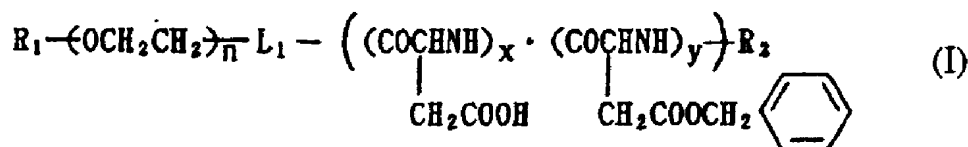
10 (D) 如果需要, 对所得的聚合胶束溶液进行超声辐照处理和超滤处理。

2. 如权利要求1所述的制备方法, 其中亲水链段是包括选自聚(氧化乙烯)、聚(马来酸)、多糖、聚(丙烯酸)、聚(乙烯醇)和聚(乙烯基吡咯烷酮)中的至少一种的链段。

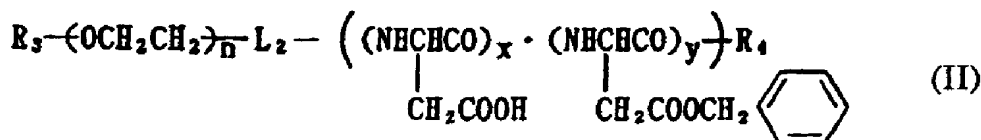
15 3. 如权利要求1或2所述的制备方法, 其中疏水链段是包括选自聚(β -苄基天冬氨酸酯)、聚(γ -苄基谷氨酸酯)、聚(β -烷基天冬氨酸酯)、聚(丙交酯)、聚(ϵ -己内酯)、聚(δ -戊内酯)、聚(γ -丁内酯)和聚(α -氨基酸)中的至少一种的链段。

20 4. 如权利要求1所述的制备方法, 其中亲水链段包括聚氧化乙烯, 且疏水链段是选自聚(β -苄基天冬氨酸酯)、聚(γ -苄基谷氨酸酯)、聚(β -苄基天冬氨酸酯-共-天冬氨酸)和聚(γ -苄基谷氨酸酯-共-谷氨酸)。

5. 如权利要求1所述的制备方法, 其中嵌段共聚物是以下式(I)或(II)表示的:



或



[其中 R_1 和 R_3 分别表示氢原子或低级烷基； R_2 表示氢原子、饱和或不饱和的 $C_1 \sim C_{29}$ 脂族羰基或芳基羰基； R_4 表示羟基、饱和或不饱和 $C_1 \sim C_{30}$ 脂族含氧基或芳基低级烷氧基； L_1 表示键合基团，选自 $-NH-$ 、 $-O-$ 和 $-OCO-Z-NH-$ （其中 Z 是 $C_1 \sim C_4$ 的亚烷基）； L_2 表示键合基团，选自 $-OCO-Z-CO-$ 和 $-NHCO-Z-CO-$ （其中 Z 是 $C_1 \sim C_4$ 亚烷基）； n 是 $10 \sim 2500$ 的整数； x 和 y 可以是相同的或不同的，表示和是 $10 \sim 300$ 的整数； x 对 y 的比值在 $3:1 \sim 0:100$ 的范围内； x 和 y 分别是随机存在的]。

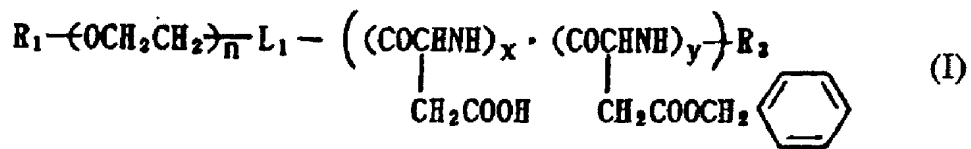
6. 如权利要求 5 所述的制备方法，其中在式 (I) 或 (II) 中 x 对 y 的比值在 $7:3 \sim 1:3$ 的范围内。

7. 如权利要求 1~6 中任一项所述的制备方法，其中药物和嵌段共聚物是以 $1:10 \sim 3:10$ 的重量比使用的。

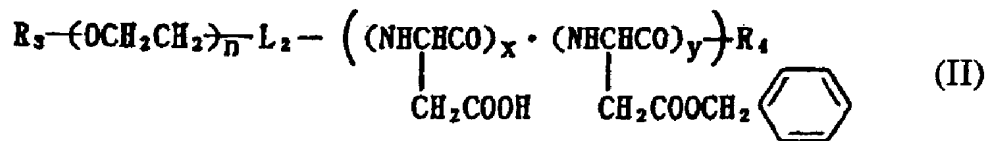
8. 如权利要求 1~7 中任一项所述的制备方法，其中水不混溶性有机溶剂至少是选自氯仿、二氯甲烷、甲苯、二甲苯和正己烷中的一种。

9. 如权利要求 1~8 中任一项所述的制备方法，其中药物是选自紫杉醇、多西泰克沙、喜树碱和托泊替堪。

10. 包含由其中注入药物的嵌段共聚物制备的聚合胶束的组合物，其中药物是水难溶性药物；嵌段共聚物以下式 (I) 或 (II) 表示：



或



[其中 R_1 和 R_3 分别表示氢原子或低级烷基； R_2 是氢原子、饱和或不饱和 $C_1 \sim C_{29}$ 脂族羰基或芳基羰基； R_4 是羟基、饱和或不饱和 $C_1 \sim C_{30}$ 脂族含氧基或芳基低级烷氧基； L_1 是键合基团，选自 $-NH-$ 、 $-O-$ 和 $-OCO-Z-NH-$ （其中 Z 代表 $C_1 \sim C_4$ 亚烷基）； L_2 是键合基团，选自 $-OCO-Z-CO-$ 和 $-NHCO-Z-CO-$ （其中 Z 代表 $C_1 \sim C_4$ 亚烷基）； n 是 10 ~ 2500 的整数； x 和 y 可以是相同或不同，代表和是 10 ~ 300 的整数； x 与 y 的比值在 7: 3 ~ 1: 3 的范围内；并且 x 和 y 分别是随机存在的]；通过在水中溶解或分散上述胶束而制备的胶束溶液可以稳定地保持在药物的浓度是每 ml 溶液 3mg 药物。

11. 如权利要求 10 所述的组合物，其中药物是选自紫杉醇、多西泰克沙、喜树碱和托泊替堪。

12. 如权利要求 10 所述的组合物，其中药物是紫杉醇及其类似物。



说明书

其中注入药物的聚合胶束的生产方法及聚合胶束组合物

5 本发明涉及一种其中注入水难溶性药物的聚合胶束生产方法及作为药物制剂的聚合胶束组合物。

人们已经知道使用含有亲水链段和疏水链段的嵌段共聚物作为药物载体，以及如何在上述共聚物形成的聚合胶束内注入固定的药物（日本专利公开 No. 107565/1994 或美国专利 No 5, 449, 513）。另外，也知道含有其中注入水难溶性药物的均质聚合胶束的组合物及其
10 制造方法。（日本专利公开 No 335267/1999）。

日本专利公开 No. 107565/1994 中叙述了一种在胶束里注入药物的方法。该方法是预先在一种水介质中形成嵌段共聚物的胶束，然后在这种胶束溶液中加入药物，如果需要，在加热或超声处理下混合和搅拌。另外，日本专利公开 No. 335267/1999 中叙述了一种制备
15 其中注入药物的胶束的方法。该方法是把嵌段共聚物和药物溶解在一种水混溶性极性溶剂中（如二甲基甲酰胺，二甲基亚砷和乙腈），然后渗析该溶液以除去水。

根据上述的常规技术可以发现，用聚合胶束作为药物载体有很多优点。然而，有一种情况，注入聚合胶束里的药物含量，根据药物的
20 种类尤其是水难溶性药物，不能显著提高，并且有的情况下所得的胶束在水中或缓冲水溶液中未必是稳定的。

因此，本发明的目的是提供一种方法，其中水难溶性（或油溶）的药物能方便而又稳定地注入聚合胶束里。另外，提供一种其中注入
25 稳定药物的聚合胶束，该胶束在水或缓冲或等渗水溶液中能显著地提高药物浓度。

本发明人业已发现药物，尤其是水难溶性药物，能够通过简单的步骤，有效地注入聚合胶束里。这些步骤包括把药物，尤其是水难溶性药物和一种确定的可以在水介质中形成聚合胶束的嵌段共聚物
30 溶入水不混溶的有机溶剂中，由这样得到的溶液制成水包油（O/W）型乳液，然后挥发掉有机溶剂。另外，还发现适当地选择用于形成聚合胶束的嵌段共聚物，可以使水难溶性药物在水介质中以非常高的浓

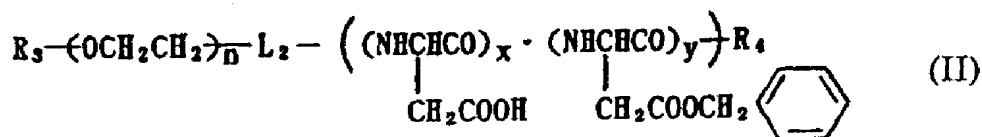
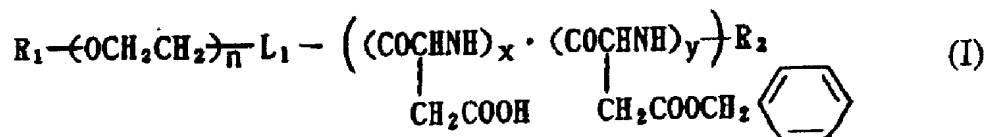
度均匀地被保持。本发明基于上述发现。

这样，根据本发明的第一个实施方案是：生产注入水难溶性药物的聚合胶束的方法，包括下列步骤：

- (A) 把水难溶性药物和具有亲水链段和疏水链段的嵌段共聚物溶于水不混溶性有机溶剂中，以制备一种有机溶液，
- (B) 把所得的有机溶液和水介质进行混合，形成水包油型 (O/W) 乳液，
- (C) 从所得的乳液中蒸发并除去有机溶剂，形成其中注入上述药物的聚合胶束，并且，
- (D) 如果需要，对生成的聚合胶束溶液进行超声处理和超滤处理。

在上述的生产方法中，如下具体叙述的多种共聚物可以使用。其中，日本专利公开 No. 335267/1999 叙述的下式 (I) 或 (II) 所表示的嵌段共聚物能够适用。在上面公报叙述的方法中指出，下面式 (I) 或 (II) 中 x 与 y 的比值是 7: 3 ~ 1:3 的天冬氨酸酯，不一定能有效地用于注入水难溶性药物。然而，已经证实按照本发明的制备方法，甚至嵌段共聚物也能够使得药物有效地注入聚合胶束里，并且其中注入药物的聚合胶束在水介质中能够稳定地存在。

因此，作为本发明的另外一个实施方案是一种组合物。该组合物包括由嵌段共聚物制成的，其中注入药物的聚合胶束，其中的药物是水难溶性的；嵌段共聚物如下面的式 (I) 或 (II) 所示：



[其中 R_1 和 R_3 各自代表氢原子或低级烷基； R_2 表示氢原子、饱和或不饱和的 $C_1 \sim C_{29}$ 脂族羰基或芳基羰基； R_4 表示羟基，饱和或不饱和的 $C_1 \sim$

C₃₀ 脂族含氧基或芳基低级烷氧基; L₁ 表示键合基, 选自-NH-, -O-和-OCO-Z-NH- (其中 Z 表示 C₁~C₄ 的亚烷基); L₂ 表示键合基, 选自-OCO-Z-CO 和-NHCO-Z-CO- (其中 Z 表示 C₁~C₄ 的亚烷基); n 表示 10~2500 的整数, 优选的是 100~1000 的整数; x 和 y 可以是相同的或者不同的, 表示总和是 10~300 的整数, 优选的是 20~100; x 对 y 的比值范围是 3: 1~0: 100, 优选的是 7: 3~1: 3; x 和 y 分别是随机存在的]; 并且通过在水中溶解或分散上述胶束制备的胶束溶液, 在药物浓度至少为每 ml 溶液 3mg 时能够稳定地被保存。

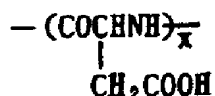
水难溶性药物由于难以制备高浓度的含水液体制剂, 至今仍是用于滴注的药剂形式使用的, 根据本发明的这一实施方案, 这种水难溶性药物能够以高浓度有效成份的液体制剂的形式使用, 而且还能以针剂的方式使用该水难溶性药物, 这就使得在短时间内摄入所需量的有效成分成为可能。

本发明中描述的“水难溶性药物”指的是一种药物, 该药物在室温和一个大气压的环境下基本上不能溶解在等量水中, 或者是择优地分散在以等量水和氯仿配制成的溶剂体系的氯仿相中。它可以是, 但不限于, 下列药物, 这些药物包括抗肿瘤剂如阿霉素、紫杉醇、多西泰克沙(docetaxel)、甲氨喋呤、长春新碱、托泊替堪及其衍生物; 大环内酯类抗生素如红霉素、红霉素和甲红霉素; 抗真菌剂如两性霉素 B、伊曲康唑、制霉菌素和咪康唑(miconasol); 类固醇消炎剂如地塞米松和曲安西龙; 非类固醇消炎剂如吲哚美辛和 dichlophenac、激素类如雌二醇、睾酮、黄体酮、己烯雌酚及其衍生物; 前列腺素、前列腺环素和其它用于中枢神经系统的药物、用于心血管系统的药物和用于消化系统的药物。本发明的方法优选应用于室温下在水中的溶解度是 5 μg/ml 或更少的药物。上述药物中优选的药物是紫杉醇、多西泰克沙、喜树碱、托泊替堪及其衍生物。

本发明中所述的“具有亲水链段和疏水链段的嵌段共聚物”指的是一种共聚物, 该共聚物在水介质中是以核(主要包括疏水链段)-壳(主要包括亲水链段)型的聚合胶束存在, 它符合本发明的目的。符合本发明的目的指的是其中注入(加入)药物的聚合胶束, 至少可以用下述的方法来形成, 并且“药物被注入”这个词的意思是指一种

状态，其中药物主要被封闭在聚合胶束的核部位（或区）。构成这种嵌段共聚物的“亲水链段”包括但不限于来自于下列聚合物的链段，这些聚合物是聚氧化乙烯、聚马来酸、多糖、聚丙烯酸、聚乙烯醇和聚乙烯基吡咯烷酮。另一方面，“疏水链段”包括但不限于来自于下列聚合物的链段，这些聚合物是聚（ β -苄基天冬氨酸酯）、聚（ γ -苄基谷氨酸酯）、聚（ β -烷基天冬氨酸酯）、聚丙烯酯，聚（ ϵ -己内酯）、聚（ δ -戊内酯）、聚（ γ -丁内酯）、聚（ α -氨基酸）及它们中的两种或多种。

公众已知的包含这些链段的嵌段共聚物可以直接使用或经改性后使用。具体地说可以直接使用或稍加改性后使用的嵌段共聚物是如下列专利所述的，日本专利公开 No. 107565/1994 和日本专利公开 No. 335267/1999（上文已提及），日本专利公开 No 506961/1995（= WO 93/16687），WO 96/33233，WO 96/32434 和 WO 97/06202，尤其是在日本专利公开 No. 335267/1999 所述的嵌段共聚物中，如式（I）或（II）所示的这种嵌段共聚物是特别优选的。根据日本专利公开 No. 335267/1999，已经指出当上述式（I）或（II）中的羧基单元



是与饱和或不饱和 $\text{C}_1 \sim \text{C}_{30}$ 脂族醇生成的酯，尤其是与中级或高级烷基醇生成的酯时，适于用于将水难溶性药物注入聚合胶束。然而出乎意料的是根据本发明，例如在制备紫杉醇、多西泰克沙、喜树碱和托泊替堪的胶束时，具有上述的式（I）或（II）形式的嵌段共聚物（其中的天冬氨酸酯单元是部分水解的）更适合于用来使注入药物的聚合胶束在水介质中保持稳定。

如式（I）或（II）所示的相应基团的具体例子包括下面这些。 R_1 和 R_3 表示的“短链烷基”可以是含 1~6 个碳原子的直链或支链，包括甲基、乙基、异丙基、正丁基和异戊基。 R_2 表示的“饱和或不饱

和的 $C_1 \sim C_{29}$ 脂族羰基或芳基羰基”是乙酰基、丙酰基、异丙酰基、癸酰基、十二烷酰基（月桂酰基）、十四烷酰基（肉豆蔻酰基）、十六烷酰基（棕榈酰基）、十八烷酰基、十八碳二烯酰基（亚油酰基）、二十碳四烯酰基（花生四烯酰基）和苯甲酰基。 R_4 表示的“饱和或不饱和 $C_1 \sim C_{30}$ 脂族含氧基或芳基低级烷氧基”可以是甲氧基、乙氧基、辛氧基、廿二烷氧基和苄氧基。

通常， L_1 和 L_2 是根据式（I）和（II）所表示的嵌段共聚物的制造方法可以任意地变化的键合基团。通过脱 CO_2 的聚合方法（所谓的 NCA 法）经由氨基对氨基酸进行扩链，可以得到其中 L_1 是 $-NH-$ 、 $-O-$ 、或 $-OCO-Z-NH-$ 的聚合物，其中在该方法中，通过活性阴离子聚合生成聚氧化乙烯链段之后， ω 端羟基转化为氨基或 $-OCO-Z-NH_2$ 基（ Z 表示 $C_1 \sim C_4$ 亚烷基），然后使用 β -苄基天冬氨酸酯的 N-羧酸酐。同样地，其中 L_1 是 $-O-$ 的聚合物包括通过活性阴离子聚合生成聚氧化乙烯链段，然后用 NCA 法对聚氨基酸链段在 ω -端进行扩链得到的聚合物或者聚氧化乙烯与单独由 NCA 法制备的聚- β -苄基天冬氨酸酯进行缩合得到的聚合物。

式（II）所表示的嵌段共聚物包括通过以下步骤得到的那些，即分别制备聚氧化乙烯和聚- β -苄基天冬氨酸酯，然后把聚氧化乙烯的 ω 末端基转化为羧基或者，如果需要的话，把羧基和聚氨基酸的 N-端氨基通过 $C_1 \sim C_6$ 亚烷基二羧酸键合起来。

上述的包括所需程度的游离天门冬氨酸单元的嵌段共聚物，可以方便地通过上述聚- β -苄基天冬氨酸酯链段（或嵌段）进行部分水解反应制得。上述的嵌段共聚物的具体制备方法在日本专利公开 No. 335267/1999 中有具体描述，因此需要的话可以参考。

下面将主要参照一个实施例进一步对本发明进行说明。该实施例中使用时（I）所表示的嵌段共聚物，并且其它各种嵌段共聚物通过稍加改性也可使用。

本发明中所述的“水不混溶性有机溶剂指的是与二甲基甲酰胺、二甲基亚砷和乙腈概念相反的溶剂，后者与水任意混溶，并在日本专利公开 No. 335267/1999 中用于制备聚合胶束。其具体例子包括但不限于：氯仿、二氯甲烷、甲苯、二甲苯、正己烷或其混合物。

在本发明方法的步骤(A)中,制备的是将药物和嵌段共聚物溶解于水不混溶性有机溶剂中所得的溶液。这种溶液可以通过分别将药物和嵌段共聚物溶解于溶剂中,然后把它们并到一起来制备,或者同时在一个容器中混合、溶解药物和嵌段共聚物来制备。如果必须制备含浓溶质的溶液,则把溶质溶解(或均匀分散)在大量溶剂中,然后缓慢蒸出一定量的溶剂来实现。所用药物与嵌段共聚物的混合比的优选范围可以根据所用药物的种类和所需药物的进料速度而改变,因此是不确定的。一般地,用药物对嵌段共聚物的重量比表示,是1:20~2:5,优选的是1:10~1:3。

在步骤(B)中,如此制备的有机溶液与水介质混合制备水包油(O/W)型乳液,水(包括纯水和离子交换水)或者含有氯化钠或缓冲剂的等渗-降低(isotonicity-reduced)或缓冲水溶液可以作为水介质的例子。然而,水介质还可以进一步含有少量水混溶性有机溶剂和其它无机盐(如硫酸钠等),只要它们对生成O/W型乳液不会产生不良影响即可。通常有机溶剂和水介质以体积比1:100,优选1:20进行混合。可以使用的混合方式是通常用于制备各种乳液所用的手段,如机械搅拌器、振动器和超声辐照装置。这些装置的操作温度,在考虑药物的温度稳定性和溶剂沸点的前提下,最好的是选择在但不限于,约-5~约40℃的范围内。

因此,就形成了O/W型乳液,然后上述的混合操作在一个开放体系中继续进行,或者在搅拌和减压下蒸发和除去有机溶剂(或挥发和除去)。因此当有机溶剂不断地被挥发时,该乳液就成为聚合胶束溶液(或分散液)。

如果聚合胶束可能发生缔合或聚结,则聚合胶束,或在经过超声处理后,聚合胶束溶液可以经滤膜过滤掉不溶物和沉积物。所用的滤膜不加限定,但是优选滤膜的孔径约为 $1\mu\text{m}$ 。另外,当水介质中含有氯化钠时用渗析法除去生理盐水溶液中的氯化钠,以得到胶束药物。渗析膜的材质和孔径都不加限定,只要对所用原料、溶剂、药物和聚合物能进行有效地分离就可以。通常使用纤维素膜渗析之后可进一步进行超声处理,使得缔合胶束呈单分散状态。

如上所述本发明的聚合胶束在水介质中是稳定的,而且在液体制

剂中药物浓度可以得到提高。为了提高这种胶束溶液中的药物浓度（液体制剂），可以进行过滤浓缩或冷冻-干燥浓缩。

上述方法可以使药物浓度控制在以药物和共聚物总重量为基础计的 10%~30%。另外，当使用式（I）所表示的共聚物时，能够提供一种水介质的组合物，其中聚合胶束中能够稳定地保持在药物的浓度是每 mL 聚合物胶束溶液里约 3mg 药物，优选的是约 6mg 药物，特别优选的是 10mg 药物。能够稳定地保持胶束的意思是当上述组合物处于室温状态下，聚合胶束间的缔合和药物从聚合胶束中释放至少在约几个小时内不会发生。上述的缔合和药物释放可以通过光学仪器或肉眼观察得到证实。

下面参照具体实施例对本发明做进一步说明，但是本发明不受这些实施例的限制。

实施例 1-4：改变药物对共聚物的比例所产生的效果

使用聚乙二醇（分子量：12000）-共-50%部分水解的聚苜基天冬氨酸酯（ $n=50$ ）（以下称作 12-50PH）（相当于式（I）所表示的共聚物）。把 50mg 12-50PH 和 5、10、15 和 20mg 紫杉醇（Signum Ltd. 提供）分别溶解于 5ml 氯仿中，蒸出氯仿以调节氯仿溶液的量，使其在浓缩之后达到 0.5ml，据此，得到聚合物对药物的比例不同（重量比）的四种氯仿溶液（比例是 100: 10, 100: 20, 100: 30 和 100: 40）。分别将它们分散在 5ml 5% 的盐水溶液中，并且进行剧烈搅拌约 30 分钟，得到四种 O/W 乳液。然后，在室温下缓慢搅拌蒸出氯仿，得到含有紫杉醇的聚合物胶束溶液。用孔径 $0.45\mu\text{m}$ 的滤膜对它们进行过滤，除去异物。这一阶段中药物含量用 HPLC 进行测定，其结果表示在下面表 1 中。

表 1

实施例编号	1	2	3	4
注入聚合物中的药物浓度%	10	20	30	40
截留量 (%)	69	96	71	59

从表 1 所示的结果明显可见，当聚合物与注入药物的比例是 100: 10~100: 30 时，截留量是高的。

实施例 5~6: 不同共聚物的聚合胶束的性能差异

使用 12~50PH 和聚乙二醇 (分子量: 12000)-共-聚苜蓿基天冬氨酸酯 ($n=25$) (以下称作 12~25) 这两种组分。

使用 50mg 各自的共聚物和 10mg 紫杉醇, 以聚合物对药物 100:

- 5 20 的比例, 按照实施例 1 的相同方法制备聚合胶束 (条件是使用探针式超声仪进行 15 分钟的超声辐照, 然后用孔径 $0.45\mu\text{m}$ 的滤膜进行过滤)。在这个阶段中药物的注入速率是 94% 12-50PH 和 64% 12-25。在这个阶段中, 水溶液中所含的药物浓度分别是 1.60mg/ml 和 1.23mg/ml , 并且它们被进一步过滤和浓缩。使用 Millipore Co., Ltd.
- 10 生产的 Mole Cut L 装置加压过滤进行浓缩。即使把 12-50PH 浓缩到 10.9mg/ml , 也没有发现水溶液中有反常现象发生, 并且还可进一步浓缩。然而对于 12-25 来说, 溶液只能浓缩到 4.1mg/ml , 而且滤膜上粘附有沉积物。从这一结果明显可见, 更浓的紫杉醇胶束溶液可以通过采用了部分水解的聚苜蓿基天冬氨酸酯的体系来制备。

15 实施例 7:

- 精确称量 50mg 聚乙二醇-共-50%部分水解的聚苜蓿基天冬氨酸酯 (12-50PH), 加入玻璃制的离心沉降管中, 再加入 5ml 浓度控制到 2mg/ml 的紫杉醇的氯仿溶液。对其进行搅拌和溶解, 然后在氮气流下蒸出氯仿, 调节氯仿溶液的量在浓缩后达到 0.5ml。再加入 5ml 5%的
- 20 氯化钠水溶液, 紧紧密封该管, 并进行剧烈搅拌以形成 O/W 乳液。30 分钟之后去掉密封塞, 在室温和缓慢搅拌下经一天一夜蒸出氯仿, 从而得到其中注入药物的聚合胶束水溶液。该聚合胶束溶液用探针式超声仪辐照 15 分钟, 并且每秒施加一次间歇振动, 使胶束充分地分散。然后使用孔径 $0.45\mu\text{m}$ 的过滤器过滤该溶液, 并且进一步渗析去除氯
- 25 化钠。然后加入氯化钠溶液使该溶液降至等渗状态。另外, 溶液经加压过滤, 并用 Amicon ultrafilter (UK 200 membrane) 进行浓缩。这样就提供了一种紫杉醇浓度为 13.5mg/ml 的聚合胶束水溶液。这种溶液中氯仿的含量为 5 ppm 或更少。

实施例 8:

- 30 精确称量 50mg 聚乙二醇-共-聚苜蓿基天冬氨酸酯 (12-25) 放入玻璃制离心沉降管中, 再在其中加入 5ml 浓度控制在 2mg/ml 的紫杉醇

的氯仿溶液。之后使用和实施例 7 相同的方法得到一种含有紫杉醇的聚合胶束水溶液，其药物浓度为 3.5mg/ml。

实施例 9:

5 精确称量 50mg 聚乙二醇-共-50%部分水解的聚苄基天冬氨酸酯 (12-50PH) 放入玻璃制离心沉降管中，再加入 5ml 浓度控制在 3mg/ml 的紫杉醇的氯仿溶液。此后使用和实施例 7 相同的方法得到含有紫杉醇的聚合胶束水溶液，其中药物浓度是 6.7mg/ml。

实施例 10~13:

10 35、50、65 和 75%部分水解的聚苄基天冬氨酸酯($n=50$)(12-50PH) 四种共聚物在玻璃离心沉降管中使用。精确称量各相应聚合物 50mg，加入 5ml 浓度控制到 2mg/ml 的紫杉醇的氯仿溶液以制备四种溶液。每种溶液经搅拌和溶解后在氮气流下蒸出氯仿，调节氯仿溶液的量在浓缩后达到 0.5ml。上述溶液中加入 5ml 5%的氯化钠水溶液，紧紧密封离心沉降管，并且剧烈搅拌以形成 O/W 乳液。30 分钟之后去掉密封塞，室温下缓慢搅拌，经一天一夜蒸出氯仿，从而得到四种其中注入药物的聚合物胶束水溶液。该聚合胶束溶液使用探针型超声仪进行辐照 15 分钟，每秒施加一次间歇振动，使胶束得到充分分散。然后，用孔径 0.45 μm 的过滤器过滤该溶液，浓缩之前的阶段中紫杉醇的浓度分别是 1.8、1.9、1.6 和 1.7mg/ml。

20 实施例 14:

精确称量 50mg 聚乙二醇 (分子量: 5000) -共-聚苄基天冬氨酸酯 ($n=12$) (5-12) 放入玻璃离心沉降管中，再加入 5ml 浓度控制到 2mg/ml 的紫杉醇的氯仿溶液。进行搅拌和溶解，然后在氮气流下蒸出氯仿，调节氯仿溶液的量在浓缩之后达到 0.5ml。离心沉降管中再加入 25 5ml 5%的氯化钠水溶液，紧紧密封该管，剧烈搅拌以形成 O/W 乳液，30 分钟之后去掉密封塞，室温下缓慢搅拌，经一天一夜蒸出氯仿，从而得到其中注入药物的聚合胶束水溶液。用探针型超声仪对该胶束溶液进行辐照 15 分钟，每一秒钟施加一次间歇式振动使胶束充分地分散。然后用孔径 0.45 μm 的过滤器过滤该溶液。此后加入氯化钠溶液 30 使该溶液降至等渗状态。浓缩之前的阶段中紫杉醇的浓度为 1.6mg/ml。

实施例 15:

精确称量 50mg 的聚乙二醇-共-聚苄基天冬氨酸酯 (12-25) 放入玻璃离心沉降管中, 再加入 5ml 浓度控制到 2mg/ml 的紫杉醇的氯仿溶液, 进行搅拌和溶解, 然后在氮气流下蒸出氯仿, 调节氯仿溶液的量在浓缩后达到 0.5ml. 再加入 5ml 5% 的氯化钠水溶液, 紧紧密封离心沉降管, 进行剧烈搅拌以便形成 O/W 乳液. 30 分钟后去掉密封塞, 在室温和缓慢搅拌下, 经一天一夜蒸出氯仿, 从而得到其中注入药物的聚合胶束水溶液. 用探针型超声仪对该聚合胶束溶液进行辐照 15 分钟, 每秒钟施加一次间歇振动, 以便充分地分散胶束, 然后该溶液用孔径为 $0.45\mu\text{m}$ 的过滤器进行过滤. 浓缩之前的阶段中紫杉醇的浓度为 1.1mg/ml.